

112 71237  
2ej  
96



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**  

---

**FACULTAD DE MEDICINA**



**LEUCEMIAS EN LA INFANCIA**

*2030  
Lami*

*[Handwritten signature]*

**TESIS PROFESIONAL**  
PRESENTADA POR  
**DR. JORGE ANTONIO LOPEZ GUTIERREZ**  
MEDICO RESIDENTE DEL H. G.  
**"DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"**  
EN OPCION AL TITULO DE  
**MEDICO PEDIATRA**

MEXICO, D. F.

1985

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

- 1) PROLOGO.
- 2) PRESENTACION DE CASOS CLINICOS.
- 3) REVISION DE MATERIAL BIBLIOGRAFICO.
- 4) CONCLUSIONES.
- 5) BIBLIOGRAFIA.

## PROLOGO.

Actualmente a nivel pediátrico los grandes flagelos de la humanidad como son las enfermedades infecciosas, carenciales, metabólicas se encuentran en vías de desaparición en parte debido a los nuevos métodos de inmunización masiva, y los nuevos fármacos y métodos de tratamiento, sin embargo las enfermedades de tipo neoplásico han pasado a ocupar su lugar y, entre ellas ocupan un lugar preponderante las leucemias en sus diferentes formas.

Es un trastorno conocido en fecha relativamente reciente ya que fue hasta 1846-1847 que recibió su nombre de Virchow, aunque ya varios investigadores habían descrito casos previos de esta enfermedad.

Desde ahí, hasta el momento actual mucho ha avanzado la raza humana en el manejo de muchas patologías y esta no ha sido la excepción, sin embargo falta mucho por resolver y definir pero el pronóstico de los niños afectados es ahora mucho mejor desde la introducción en 1940 de la quimioterapia monovalente y ahora mediante la quimioterapia de combinación.

En el transcurso de este modesto trabajo se presentarán dos casos clínicos observados en nuestro hospital y revisaremos la bibliografía sobre esta entidad. Con ello pretendemos actualizarlos y mantener en alerta al médico cuando se enfrente con pacientes con síndrome anémico, hemorrágico o cualquier tipo de alteración hematológica.

Espero que este trabajo sea de alguna utilidad para aquellas personas que lo lean y lo estudien.

ATTE:

EL AUTOR.

## PESUMENES DE CASOS CLINICOS.

CASO I: Se trató de paciente del sexo masculino de 10 años de edad el cual fue traído al hospital por presentar cuadro clínico de 1 día de evolución, caracterizado por dolor abdominal difuso tipo cólico, hipertermia de hasta 38°C, malestar general y un vómito de contenido alimentario.

Entre sus antecedentes de importancia se encontraron madre de 49 años de edad, hipotiroides bajo control, padre de 56 años de edad, maestro, sano. 4 hermanos en buen estado de salud.

Procedencia de nivel socioeconómico medio con alimentación adecuada en calidad y cantidad.

Producto de gesta VII, ingiriendo la madre hormonas tiroideas durante el primer mes de la gestación. Se obtuvo por medio de eutocia. Seno materno por espacio de 6 meses. Desarrollo psicomotor normal. Padeció de cuadros catarrales y diarreicos banales. Ningún padecimiento de importancia antes de ser traído al hospital. A excepción de que un mes antes había sido valorado por médico endocrinólogo el cual prescribió hormonas tiroideas a consecuencia de talla baja (Prolid). También dos meses previos se le había detectado esplenomegalia sin que se le efectuara ningún estudio adicional. Se refirió desde la ingesta de hormonas tiroideas pérdida de peso de 2 Kg.

El EF mostró a un paciente despierto, tranquilo, consciente, con hipotrofia generalizada. Las cadenas cervicales con adenomegalias pequeñas, poco dolorosas. Campos pulmonares bien ventilados con ruidos cardíacos rítmicos y de buena intensidad. El abdomen globoso, con red venosa colateral, doloroso a la palpación de hipocondrio derecho donde se encontró hepatomegalia global de aproximadamente 3 cm. por debajo del RCD, también se encontró una masa tumoral dura, de superficie nodular y dolorosa, de límites imprecisos, extendiéndose de hipocondrio izquierdo a FID, presencia de líquido de ascitis libre, peristalsis normal. Resto del EF con adenomegalia axilar e inguinal.

El laboratorio reportó anemia de 7.8 gr/dl, con 581 000 leucocitos por mm con leucocitos en todas las fases de maduración granulocítica, plaquetas de 700 000 por mm<sup>3</sup>. La MO con aumento de la celularidad, hiperplasia de la serie granulocítica con 5-10% de blastos.

Se diagnosticó leucemia granulocítica crónica iniciándose manejo con clorambucil y alopurinol. Se le transfundió paquete globular. A los 19 días de tratamiento mejoría en su estado general, leucocitos de 4 000 por mm<sup>3</sup> con 50% de basófilos. Después de dos meses de manejo el clorambucil fue suspendido. La BH reportó 4 400 leucocitos por mm<sup>3</sup> con 56 000 plaquetas. El bazo no era palpable. Continuó su tratamiento sin complicaciones hasta 7 meses después del diagnóstico en que de manera súbita presentó rinorrea hialina, hipertermia, astenia, adinamia y ausencia de foco infeccioso evidente. El laboratorio reportó 13 gr de Hb/dl, 25 200 leucocitos con 675 000 plaquetas por mm<sup>3</sup>. Se reinició el clorambucil y las medidas de sostén. Nuevamente mejoría de su estado general hasta 5 meses después en que se le efectuó apendicectomía por cuadro de apendicitis aguda.

A los 14 meses del diagnóstico presentó infección de vías urinarias y además reacción blastoide con reaparición de la esplenomegalia siendo necesario iniciar manejo con 6 mercaptopurina y prednisona, además de antiséptico urinario y manejo de sostén. Con 20 días de este manejo no hubo mejoría reiniciándose el clorambucil más prednisona con lo cual mejoró notoriamente.

Un mes después de esto presentó cuadro bronconeumónico y además infiltración dérmica siendo esto manejado con antimicrobianos y manejo de sostén. Durante este último internamiento presentó anemia, leucopenia, plaquetopenia a pesar de no estar recibiendo ya medicación antineoplásica. De manera rutinaria estuvo presentando hipertermia de 40°C, epistaxis intermitente y postración cada vez más severa falleciendo a los 42 días de este último ingreso y los 17 meses de haberse efectuado el diagnóstico.

CASO II: Se trató de paciente del sexo masculino de 2 años 6 meses de edad el cual fue traído al servicio de Pediatría por presentar de manera súbita epistaxis moderada pero rebelde a todo tratamiento y además vómito de sangre digerida.

Entre sus antecedentes de importancia se encontraron madre de 23 años, sana, dedicada al hogar, padre de 27 años de edad, sano, empleado. Un hermano de 3 y medio años sano.

Originario del DF, nivel socioeconómico medio bajo, Casa en regulares condiciones de higiene, alimentación hipoproteica.

Producto de GII, control prenatal adecuado, sin complica-

ciones gestacionales. Se obtuvo por medio de eutocia, buen Apgar, alimentado con seno materno por 3 meses. Desarrollo psicomotor normal. ningún antecedente personal patológico de importancia.

El EF mostró a un paciente quejumbroso, en malas condiciones generales, con palidez importante de tegumentos, hue-llas de sangre fresca en ambas narinas, mucosa oral regularmente hidratada. No sangrado activo en esos momentos. Adenomegalia submaxilar y cervical. Tórax con presencia de tiraje intercostal bajo. Campos pulmonares bien ventilados, los ruidos cardíacos rítmicos con soplo holosistólico plurifocal y FC de 160 X'. Abdomen globoso, blando, depresible, con hepatomegalia a 5 cm. por debajo del RCD y de forma dudosa se palpó polo inferior de bazo. La región inguinal con adenomegalia bilateral. Resto del EF normal.

Se reportó la BH con HB de 2.6 gr/dl, 13 800 leucocitos con 93% de linfocitos, siendo de manera dudosa un 6% de ellos linfoblastos, 5% de segmentados y 2% de bandas; plaquetopenia de 13 000 por mm<sup>3</sup> y ligero alargamiento de TP y TTP.

En esos momentos se le efectuó transfusión sanguínea con sangre fresca y además concentrado plaquetario.

Fue valorado por el Servicio de Hematología encontrándose una MO hiperplásica global con presencia de algunas células linfoides de tipo irritativo. Esto fue atribuido a algún proceso infeccioso pensándose en la posibilidad de una púrpura trombocitopénica sin olvidarse la opción de una LLA. En estos momentos había ningún dato que hiciera pensar en esplenomegalia y la hepatomegalia se encontraba disminuyendo de manera espontánea. El estado del paciente había mejorado grandemente (7 días de hospitalización).

En los 7 siguientes días la evolución del paciente fue incidiosa con nueva disminución de las cifras de Hb y plaquetas recibiendo manejo con transfusiones y al día 15 de hospitalización se decidió iniciar prednisona VO. Posteriormente desarrolló cuadro bronconeumónico el cual fue manejado con antimicrobianos.

Con la prednisona se apreció leucopenia en el paciente con cifras entre 2 000 - 4000 por mm<sup>3</sup>. A los 28 días de manejo con prednisona la hepatomegalia había desaparecido, las plaquetas se elevaron a 150 000 por mm<sup>3</sup> con 8 400 leucocitos y 14.9 gr de Hb / dl. siendo egresado del servicio con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica. Su estado general en esos momentos era satisfactorio.

A los 14 días de haber sido egresado fue traído de nuevo por presentar hipertermia, tos aislada, equimosis y petequias en extremidades inferiores. El laboratorio reportó Hb de 8.4 gr/dl. (Había cursado también con epistaxis severa), Ht de 25%, 30700 leucocitos con linfocitos atípicos y 26 000 plaquetas por mm<sup>3</sup>. El EF como dato notable mostró marcada hepatosplenomegalia. Fue transfundido con paquete globular y concentrado plaquetario.

Una serie de huesos largos tomada fue normal. La MO fue hipoplásica con ausencia de megacariocitos y además infiltración con blastos. Con el diagnóstico de LLA fue iniciado el manejo antineoplásico con prednisona más vincristina.

Su evolución inicial fue bastante mala, picos febriles severos, sangrado nasal y de tubo digestivo, depresión medular importante por la terapéutica con datos de anemia, leucopenia y trombocitopenia siendo necesario el manejo de sostén con transfusiones de concentrado plaquetario y paquete globular. Desarrolló un cuadro de otitis media bilateral perforada con cultivo de secreción positivo a estafilococo dorado. A los 45 días de hospitalización hubo mejoría en sus condiciones generales con desaparición de la esplenomegalia y gran disminución de la hepatomegalia con presencia de hemorroides externas. En la MO se encontró remisión hematológica y fue egresado a los 78 días de hospitalización (Había recibido 5 mg. de vincristina).

Recibió como externo profilaxis al SNC con radioterapia.

Tres meses después de este último período de hospitalización fue reingresado con ataque al estado general, dolor de miembros inferiores y además un absceso submaxilar izquierdo con persistencia de otitis media izquierda supurada. Se encontró hepatomegalia a 5 cm. por debajo del RCD, esplenomegalia, líquido de ascitis libre en cavidad peritoneal, petequias en extremidades, datos de síndrome de Cushing medicamentoso. Laboratorio reportó Hb de 16.1 gr/dl, 21 100 leucocitos sin encontrarse blastos y plaquetopenia de 56 000 por mm<sup>3</sup>. Se suspendió el corticoide, se reinició la aplicación de vincristina y como corticoide se usó hidrocortisona además de antimicrobianos.

Evolución tórpida, picos febriles importantes, ascitis importante, datos de hipertensión porta, sangrado de tubo digestivo, insuficiencia respiratoria severa falleciendo a los 5 días de este último ingreso.



En ninguno de los dos casos fue posible efectuar estudio necrópsico por no haber consentimiento de los familiares.

## LEUCEMIAS EN LA INFANCIA .

La leucemia es una enfermedad maligna de los órganos hematopoyéticos . Conceptualmente puede entenderse como un estado definido anatómicamente por la infiltración generalizada de la MO y frecuentemente de la sangre y otros tejidos por células procedentes de un clon celular de origen hemoproliferativo con escasa diferenciación (blastos) y asociada a menudo a una reducción de las células precursoras hematopoyéticas normales de la MO. Cuando el clon proliferativo tiene rasgos de diferenciación y maduración normales se habla de leucemia crónica (21).

**INCIDENCIA:** Es extremadamente difícil establecer un porcentaje exacto de los casos anuales de leucemia. En nuestro país no tenemos estadísticas precisas. En los EE UU actualmente se reportaron sólo de LLA alrededor de 11200 casos nuevos(21) siendo de ellos 2 500 en niños. Se ha observado una incidencia en los países industrializados de aproximadamente 5 casos por cada 100 000 niños (37).

El pico máximo se aprecia entre los 3 y 5 años de vida. El 80% de las leucemias en los primeros años de la vida son de tipo linfoide, un 15% de origen mielóide (20, 22) y un 5% son de tipo indiferenciado, incluida la LMC (14).

Aunque existen casos de leucemia desde los primeros días de la vida tal posibilidad es poco probable, y de producirse el tipo celular que predomina es el mielóide (22).

La relación que existe entre la LLA y la LMA en los niños es de aproximadamente 7:1 (37).

La leucemia mielóide crónica es rara en niños y cuenta únicamente para cerca del 2-5% de todos los casos de leucemia en la infancia (34).

**ETIOLOGIA:** A pesar de todos los estudios sigue siendo desconocida. Se ha mencionado:

- A) **PREDISPOSICION GENETICA:** El estudio de incidencia de LA en gemelos univitelinos ha señalado que ésta es mayor alrededor de 12 veces con respecto a los gemelos bivitelinos apareciendo la leucemia con mayor frecuencia durante los primeros 4 años de vida. Se han observado familias en las cuales existe una incidencia elevada de leucemia y otros trastornos malignos (20).
- B) **ALTERACIONES CROMOSOMICAS:** La incidencia de leucemia es significativamente mayor con respecto al resto de la población en pacientes con síndrome de Down (10-20 veces mayor), síndrome de Bloom, anemia constitucional de Fanconi, y ataxia telangiectasia, situaciones en que son frecuentes las rupturas cromosómicas (20,40).
- C) **RADIACIONES IONIZANTES:** El papel leucemógeno de la irradiación en el hombre es bien conocido como lo atestigua la elevada incidencia de leucemia en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki, o tras la irradiación de determinadas áreas corporales como en la enfermedad de Hodgkin, en la espondilitis anquilosante y la exposición laboral a radiaciones (20).
- D) **SUSTANCIAS QUIMICAS:** Existen muchas sustancias a las cuales se les atribuye poder leucemógeno; El benzol, los agentes alquilantes, sulfamidas, cloranfenicol, fenilbutazona, y otras sustancias que potencialmente causan agranulocitosis (20).
- E) **VIRUS ONCOGENICOS:** En el suero de algunos enfermos leucémicos se han encontrado partículas víricas caracterizadas como RNA (Oncornavirus); y éstos han sido encontrados tanto en las leucemias humanas como de animales pero actualmente falta mucho por definir en este campo (21).

Se sabe poco sobre los factores de riesgo asociados con la leucemia de la infancia. Varios estudios han demostrado una fuerte asociación con el síndrome de Down. Ya que la edad materna avanzada es un conocido factor de riesgo para este síndrome, se ha tratado de encontrar un eslabón entre la edad materna avanzada y la leucemia de la infancia. Estos es--

tudios han tenido resultados conflictivos entre ellos, encontrándose alguna asociación entre algunos y en otros no encontrando ninguna (40).

El orden al nacimiento independientemente de la edad materna ha sido también investigado como un factor de riesgo para la leucemia y los resultados han sido también inconclusos. Aunque algunos autores sugieren que el niño producto de primer embarazo es el que tiene mayor riesgo para el desarrollo de leucemia Manning y Carrol involucraron a los niños de embarazo tercero y cuarto (40).

Una asociación entre la leucemia de la infancia y la ocupación paterna se ha reportado, particularmente para los niños de padres ocupados en labores relacionadas con hidrocarburos, solventes o relacionadas con vehículos de motor. La exposición al benceno, conocido agente leucemógeno es común en estas labores. Sin embargo como en las situaciones previamente mencionadas los resultados no son concluyentes (40).

Importantes casos de fracaso de trasplante medular sugieren que la leucemia resultaría de factores aún no identificados que persisten en ciertos huéspedes susceptibles (20).

El estado socioeconómico elevado parece estar asociado con la leucemia, tanto en adultos como en niños (40).

ETIOPATOGENIA: Se han expuesto muchas teorías, pero ninguna de ellas plenamente comprobada. Una de las más recientes es: TEORIA DE LA EXPANSION CLONAL: En esta teoría, los progenitores hematopoyéticos son definidos como células capaces de renovarse a sí mismas. Ellas experimentan un proceso de diferenciación en el cual llegan a estar cada vez más comprometidas a la diferenciación en precursores reconocibles como linfoides o hemopoyéticos. Los progenitores son relativamente pocos en número y no son identificados morfológicamente en ningún estado de compromiso. Se cree, que en la mayoría de los casos de leucemia un simple progenitor mutante, capaz de expansión por autorrenovación indefinida da origen a precursores malignos pobremente diferenciados. Estos precursores se dividen a una misma frecuencia o más lento que los precursores normales. (20).

El origen clonal de la leucemia es mejor demostrado por estudios de isoenzimas de precursores leucémicos y citogenéticos y por estudio de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

Al menos un 40-50% de los pacientes tienen un patrón cromosómico anormal confinado al progenitor mutante derivado de formas blásticas en la MO. Una translocación 15/17 está presente en los promielocitos malignos del 65% de los pacientes con leucemia promielocítica, comparable a aquella del cromosoma Filadelfia la cual es una translocación 9/22 encontrada en el 90% de los individuos afectados con LMC. Una incidencia aumentada de translocación 8/21 se ha encontrado también en los pacientes con LMC.

La desaparición de estas anomalías durante la remisión, y su reaparición en la recaída también demuestran el origen clonal de las células malignas superimpuestas a una población residual normal. La aparición de una clona enteramente nueva es sugerida por el cariotipo en la recaída, que difiere del originalmente encontrado o si ocurre un cambio en la expresión de la isoenzima.

Desafortunadamente, la teoría de la expansión clonal no es sujeto de una medición directa en el momento actual a causa de nuestra incapacidad para medir con precisión la población de progenitores leucémicos.

Ciertos estudios in vitro han proporcionado evidencia de que la diferenciación de líneas celulares in vitro de mieloblastos malignos pueden ser influenciadas por factores extracelulares (20). Más aún, la teoría de la expansión clonal no explica enteramente el origen y estado de las células leucémicas.

Boggs ha propuesto que la LMC es una enfermedad clonal derivada de un tronco celular el cual es pluripotencial para los tejidos linfóide y mielóide (34).

## CLASIFICACION

El intento por encontrar una clasificación adecuada tiene su justificación en que permite elaborar posibles patrones clínicos según un tipo celular y muy especialmente para indagar en el pronóstico y en la búsqueda de un tratamiento más específico.

Es útil para facilitar una clara clasificación morfológica de las LA el denominarlas según el tipo celular normal al que se asemeja la célula leucémica. Para ello se ha utilizado como método más sencillo y directo la tinción de Romanowsky lo que permitió desde hace años establecer dos grupos de leucemias agudas, las linfoblásticas y las mieloblásticas.

En la línea de clasificación citomorfológica un importante paso para la uniformidad de la nomenclatura de las diferentes leucemias ha sido la objetiva clasificación propuesta por el grupo cooperativo FAB (Franco-Anglo-Americana) basándose únicamente en el aspecto morfológico y en el comportamiento citoquímico a la reacción de la mieloperoxidasa. Esta reacción es positiva en las mieloblásticas y negativa en las linfoblásticas.

Atendiendo a criterios morfológicos dentro de las LLA se reconocen 3 tipos : L1, L2, L3 cuyas características se especifican más adelante.

Atendiendo a criterios morfológicos dentro de las LA mieloblásticas, además de la positividad a la mieloperoxidasa se clasifican en 6 tipos fundamentales cuyas características son descritas adelante.

En la actualidad, la exigencia de una mayor precisión diagnóstica del tipo celular con vistas a una terapéutica más específica hacen necesario no sólo el empleo de técnicas citoquímicas sino también de los marcadores celulares inmunológicos.

Las aplicaciones de estas técnicas permiten clasificar a las LLA en tres grupos fundamentales: LLA B, LLA T, LLA no B, no T y dentro de este último grupo la aplicación del suero antilinfocitario de Greaves ha permitido separar dos grupos, uno positivo y uno negativo al antisuero. El primero corresponde a LLA "común" y el segundo a LLA "nula".

Las características de estos grupos son(21):

**LLA FORMA COMUN:** Es la forma más común en niños, abarca del 70-75% de los casos (14,22). Poseen antígeno Ia (Antígeno de membrana similar al encontrado en el ratón, TdT (Nucleotidil transferasa terminal) y reaccionan positivamente con el anti suero linfocitario de Greaves.

Poseen una gran cantidad de receptores glucocorticoides en su citoplasma y suelen cursar con una buena respuesta terapéutica. Un 30% de ellas presentan Ig M intracitoplásmica por lo que se les ha denominado células pre B. En estas su respuesta terapéutica es algo inferior con respecto al grupo que no posee Ig intracitoplásmica.

**LLA DE TIPO T:** Se observa en aproximadamente en el 15-20% de los pacientes (14,20,22). Generalmente son pacientes con edad superior al grupo anterior (3-5 años); presentan cifras elevadas de leucocitos, masa medistinal y afección precoz del S. N.C. La mitad de los casos forman rosetas espontáneas con hemafís de carnero, son positivas a TdT, negativas al anti-suero de Greaves y carecen del antígeno Ia(3,22). La fosfatasa ácida es positiva en el 90% de los blastos en forma de un fuerte grumo centrosómico. El número de receptores corticoides es menor con respecto al grupo anterior. Su pronóstico es malo. Los pacientes suelen responder rápidamente al tratamiento pero la duración de la remisión es corta con recaídas precoces (21).

El desarrollo de anticuerpos a células leucémicas, especialmente los recientemente descritos anticuerpos monoclonales hibridoma permiten el reconocimiento de subtipos adicionales. Por ejemplo han sido descritos dos tipos de célula T, una célula favorecedora y una células supresoras, cada una con una respuesta diferente a la terapéutica. Esta heterogeneidad probablemente refleja los complejos estadios de maduración de células T progenitoras comprometidas (20).

**LLA TIPO B:** Se observa en un escaso número de leucemias, del 2-5% de ellas (21,22). Presentan Ig de superficie y morfológicamente son similares a las células de Burkitt (LLA 3 de la FAB. Presentan Ia, negativas al anti suero de Greaves y a TdT. Generalmente son negativas a PAS, esterasa y fosfatasa ácida. La respuesta al tratamiento es mala (21).

LLA NULA O INDIFERENCIADA O INCLASIFICABLE: Cuentan para un 10-15% de las leucemias agudas (14,21). Las células blásticas, no T, no B son también negativas al antisuero de Greaves, pueden ser positivas para el antígeno Ia o TdT. Es un grupo muy heterogéneo que se presenta generalmente en adultos con un curso clínico variable y un pronóstico generalmente intermedio entre las formas comunes noB, noT y la LLA tipo T (21). La evidencia presentada por Korsmeyer y col. indican que la mayoría de casos clasificados previamente como LLA no B, noT son de hecho LLA de células precursoras B (36).

No existe una correlación exacta entre la clasificación de la LLA según criterios citomorfológicos de la FAB con la clasificación inmunológica ya que tanto la L1 como la L2 puede corresponder a la LLA T, a la LLA noT, no B o a la forma nula (21).

Con independencia del estudio citomorfológico, citofluorimétrico e inmunológico de las leucemias agudas, y en especial de las linfoblásticas los estudios citogenéticos han permitido describir un grupo de leucemias agudas linfoblásticas con positividad a cromosoma Filadelfia y cuya incidencia real no se ha podido establecer. Son niños con edad superior a la promedio de la LLA con marcada leucocitosis, trombocitosis y mala respuesta terapéutica (21).

Las células leucémicas de la mayoría de los niños con LLA no tratada tienen actividad de receptor citoplásmico de glucocorticoide. Los linfoblastos no T probablemente tengan mayor número de estos receptores que los linfoblastos T. Esta capacidad diferencial para incorporar esteroides dentro de receptores probaría ser útil en el diseño de programas terapéuticos para las diferentes categorías de LLA.



LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA: Los antígenos que caracterizan la superficie de los mieloblastos malignos no son conseguibles, sin embargo, antisueros asociados a la leucemia mieloblástica humana han sido usados para detectar recaída inminente de la MO. Los progenitores mieloides humanos, así como las superficies de los mieloblastos han mostrado exhibir también Ia como antígeno, pero la mayoría de los investigadores han encontrado que ellas carecen de los marcadores de superficie de la células T y el antígeno de la leucemia de las células comunes.

En la LMA la correlación entre los estudios de receptores y respuesta clínica no ha sido completamente aclarada(20).

LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA: Ocurren dos tipos de LMC en niños siendo una la juvenil y la otra la positiva al cromosoma Filadelfia. La leucemia mielógena crónica juvenil es vista en niños y tiene varias características que la distinguen claramente de la del adulto. Entre las diferencias mayores están:

- A) Ausencia del cromosoma Filadelfia pero presencia de otras líneas celulares aneuploides.
- B) Linfadenopatía más prominente y presencia de lesiones dérmicas.
- C) Frecuencia aumentada de trombocitopenia y anemia temprana en el curso de la enfermedad.
- D) Monocitosis en sangre periférica.
- E) Proporción aumentada de Hb fetal.
- F) Una variedad de características metabólicas y antigénicas de las células rojas asociadas con eritrocitos fetales.
- G) Un curso más agudo con supervivencia corta.

El curso clínico (biología y respuesta al tratamiento) de la LMC de la infancia positiva al cromosoma Ph<sup>c</sup> es indistinguible de la del adulto (17).

Clasificación de las leucemias agudas de diferenciación linfóide,  
según el grupo cooperativo FAB (1976)

Característica	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>
Tamaño	Pequeño (hasta 2 veces el linfocito pequeño)	Grande. Heterogéneo en tamaño	Grande y homogéneo
Cromatina	Homogénea en cada caso	Heterogénea	Finamente punteada y homogénea
Contorno nuclear	Regular, indentaciones ocasionales	Irregular indentación	Regular, Oval o redondo
Núcleo	No visible o pequeño	Uno o más, a veces grande	Prominente, uno o más vesiculoso
Citoplasma	Escaso	Variable, a veces moderadamente abundante	Moderadamente abundante, con múltiples vacuolas que se superponen incluso al núcleo
Basofilia citoplasmática	Ligera o moderadamente intensa	Variable	Muy intensa
Vacuolas citoplasmáticas	Variables	Variables	A menudo prominentes

L<sub>1</sub>. Es la forma más frecuente en niños. Presentan positividad al PAS en un porcentaje elevado. Tiene la mejor respuesta al tratamiento de todas las leucemias agudas.

L<sub>2</sub>. Generalmente se presenta en el adulto. Tiene pobre respuesta al tratamiento. El PAS es escasamente positivo.

L<sub>3</sub>. Es la leucemia llamada tipo Burkitt. Mala respuesta al tratamiento. PAS negativo.

Datos bioquímicos diferenciales para la leucemia linfocítica aguda  
y la leucemia no linfocítica aguda

Factor diferencial	Leucemia linfocítica aguda	Leucemia no linfocítica aguda
Bis, conjugación de Bis	Normal	Normal a aumentada
Muramidasa	Normal	Normal a aumentada
Antígeno i	Comparable a linfocitos	Disminución comparada con linfocitos
Cromosomas*	Generalmente normales	Anormales en 51 por 100

\* También se identificarán casos de leucemia mielógena crónica en las crisis de blastos por la positividad en cuanto al cromosoma Filadelfia.

Clasificación de FAB de la leucemia no linfocítica aguda

Clas FAB	Nombre común	Morfología	Coloraciones*	Datos en el microscopio electrónico	Bastones de Auer
M1	Leucemia mielocítica aguda sin diferenciación	Predominan mieloblastos; nucléolos netos; otros gránulos	MP+ SNB+ ENE-	Pocos gránulos	Poco frecuentes
M2	Leucemia mielocítica aguda con diferenciación	Predominan mieloblastos y promielocitos; la maduración ulterior es anormal	MP+ SNB+ ENE-	Hay gránulos escasos o no los hay	Pocos a varios
M3	Leucemia promielocítica aguda	Predominan promielocitos; hipergranulaciones	MP+ SNB+ ENE-	Muchos gránulos y bastones de Auer	Muchos pueden estar en acúmulos
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	Es patente la maduración mielocítica y monocítica. Puede haber monocitosis periférica	MP+ SNB+ ENE+	Gránulos en células mielocíticas; complejos laminares lisosómicos en células monocíticas	Poco frecuentes
M5	Leucemia monocítica aguda con diferenciación	Predominan promonocitos; núcleos cerebriformes voluminosos	MP- SNB- ENE+	Complejos laminares lisosómicos	No se observan
M5A	Leucemia monocítica aguda sin diferenciación	Células en blasto completamente indiferenciadas	MP- SNB- ENE+	Complejos laminares lisosómicos	No se observan
M6	Eritroleucemia	Predominan eritroblastos megaloblastoides, multinucleados y de forma extraña; también hay mieloblastos	MP+‡ SNB+ ENE- PAS+‡	Gránulos de ferritina‡	Pueden observarse en los mieloblastos

\* MP, mieloperoxidasa; SNB, Sudán Negro B; ENE, esterasa no específica; PAS, ácido peryódico de Schiff.

‡ En mieloblastos.

‡ En eritroblastos malignos.

Caracterización de los linfoblastos leucémicos

Característica	Subtipo inmunológico		
	Nulo (común)	Célula T	Célula B
Citomorfológica			
Clasificación FAB (L <sub>1</sub> , L <sub>1</sub> , L <sub>1</sub> )	—	—	L <sub>1</sub>
Citoquímica			
Enzimática			
Fosfatasa ácida (1/4+)	2-10	90	—
No enzimática			
PAS	+	—	—
Bioquímica			
dIT	↑	+	0
Adenosinesaminasa	↑	↑	+
Hexosaminidasa	+	0	0
Receptor de glucocorticoides	↑	+	+
Inmunológicas			
Inmunoglobulina de superficie	+	0	+
Rosetas con eritrocitos de oveja	0	+	0
HTLA	0	+	0
Antisuero anti-común ALL	+	0	0
Receptores Fc	+	+	+
Rosetas EAC (Cab)	±	+	+
Antígeno Ia	+	0	+
Inhibición de la síntesis de Ig	0	+	0
Citogenética			
Ph <sup>+</sup> (translocación 22/9)	+	0	0
Bq <sup>-</sup> 14q <sup>+</sup> (translocación)	0	0	+
Cinética celular			
Índice de marcado	+	+↑	?
Índice mitótico	+	+↑	?
Radiosensibilidad in vitro	0	-	?
Sensibilidad in vitro al arabinósido C y la L-asparaginasa	?	↑	+

Características biológicas de los subgrupos de la leucemia no linfocítica aguda

Clase FAB	Linfadenopatía y tejidos blandos	Sistema nervioso central	Coagulación intravascular diseminada	Aumento de B-12	Aumento de uramidasa	Otros
M1, M2	+	+	+*	+	+	El arabinósido C y las antraciclinas son los agentes más eficaces
M3	+	+	++++	+++	++	Inducción difícil a causa de coagulación intravascular diseminada; las remisiones a menudo son duraderas
M4, M5	+++	++	+++*	±	++++	Resultado positivo falso de la prueba de mancha única;(30) pronóstico grave ±
M5A	+++	++	+++*	Se desconoce	Se desconoce	Predominio en adolescentes y adultos jóvenes; reacción favorable a VP16-213.(28)
M6	Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce	Puede convertirse en M1 o M2; reacción mala al tratamiento con arabinósido C y daunomicina; reacción a VM20, ciclofosfamida, DTIC.(24)

\* El peligro de coagulación intravascular diseminada es mucho mayor si el número de leucocitos excede de 100 000 por mm<sup>3</sup>

## ESTADOS PRELEUCEMICOS

Los estados preleucémicos han sido reconocidos en las leucemias no linfocíticas de la infancia , pero raramente reportados en las LLA. Un estado preleucémico es por definición una anormalidad precediendo al desarrollo de leucemia. El médico debe estar preparado ante niños con anemia hipoplásica, pero también ante anemias hemolíticas y la hiperplasia eritroide ya que estas entidades han estado asociadas a desarrollo posterior de leucemia.

La necrosis de la MO es un raro evento en la infancia. La mayoría de los casos han estado asociados a naemias de células falciformes, infecciones severas o leucemia aguda. Cuando ha ocurrido con leucemia aguda generalmente ha sido en períodos de recaída franca , siguiendo a la quimioterapia o encontrándose al momento de la autopsia. Se piensa que pueden haber células cancerosas en crecimiento rápido que reemplazan a los elementos normales de la MO y de una manera simultánea obliterarían los canales vasculares provocando de esta manera la necrosis medular. También la necrosis medular ósea podría representar una remisión espontánea de la LLA inducida por corticosteroides endógenos.

De esta forma la necrosis de la MO parece ser otra condición precediendo a la LLA de la infancia (31).

Actualmente se ha demostrado que en muchas ocasiones los casos de mielofibrosis maligna de la infancia corresponden a leucemia aguda megacarioblástica la cual se ha clasificado como la variedad M7 de las leucemias agudas no linfocíticas.

## CUADRO CLINICO

En general las manifestaciones clínicas de comienzo de las leucemias son similares en todas ellas. Son debidas fundamentalmente a la reducción de hematíes, leucocitos y plaquetas que en mayor o menor grado acompañan a la proliferación de células blásticas(21). En general el comienzo es rápido en niños y adultos jóvenes. Es frecuente la aparición de síntomas generales: Astenia, palidez progresiva, pérdida de peso, postración, cefalea lo cual puede simular un proceso infeccioso, inflamatorio o tumoral.

Interviene en su producción principalmente la anemia y la leucopenia. La trombopenia es responsable de la diátesis hemorrágica ) Cutáneo mucosa: Petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, menorragia, hematuria, hemorragia conjuntival y muy raramente hemorragia digestiva o cerebral) que en no pocas ocasiones puede ser la manifestación inicial de la leucemia aguda.(14,21).

Junto a estas manifestaciones generales aparecen síntomas y signos debidos a la infiltración de órganos y tejidos por las células blásticas.

Los dolores articulares y óseos son frecuentes en los leucémicos, aproximadamente el 40% de los niños se quejan de ello(37). En ocasiones el dolor óseo espontáneo y a la presión, junto con la fiebre y molestias faríngeas se confunden con fiebre reumática, sin embargo en la leucemia la radiología mostrará áreas de menor densidad en la línea metafisaria (Línea de Baty- Vogt), especialmente en epífisis distal de tibia y radio. Son más raras las lesiones líticas con reacción subperióstica y mucho más las lesiones de osteosclerosis (14,21).

La participación del pulmón, asociada a menudo a derrame pleural despista hasta al médico más experimentado.

Se han encontrado casos de neumatosis intestinal en niños leucémicos. Las úlceras intestinales de origen leucémico con hipertrofia de las placas de Peyer pueden simular una salmonelosis (37).

En general hay adenomegalias pequeñas, generalizadas y hepatosplenomegalia moderada, en especial en la LLA pero pueden estar ausentes en las primeras fases de la enfermedad.

Las adenopatías son más intensas en las cadenas latero-cervicales, en parte secundarias a las frecuentes infecciones bucofaringeas. En la LLA tipo T aparecen adenomegalias mediastinales con marcado agrandamiento del mediastino(21).

Puede haber hipertrofia gingival por infiltración blástica, signo bastante frecuente en la leucemia aguda monoclonal.

En la piel pueden haber lesiones maculopapulares, exantema, lesiones nodulares, dermatitis exfoliativa (14,21).

En ocasiones las manifestaciones hemorrágicas son muy importantes al complicarse la trombopenia con CID, situación muy característica de la leucemia aguda promielocítica. La CID está desencadenada por el material procoagulante que poseen algunos tipos de células blásticas, en especial los promielocitos.

Existen alteraciones metabólicas fundamentalmente hipercalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia e hiperuricemia. Las manifestaciones clínicas serían:

Hipercalcemia: Poliuria, polidipsia, hipotonía, anorexia, náusea y vómito.

Hipokalemia: Astenia, laxitud, indiferencia, parálisis musculares, fleo paralítico, paro cardíaco.

Hiperkalemia: Parestesias, confusión, disrritmias, paro cardíaco.

Hiperuricemia: Oliguria, insuficiencia renal.

La hipopotasemia es común en las leucemias agudas no linfoblásticas, especialmente en las monocíticas por aumento de eliminación renal de K por acción de la lisosima o muremidasa contenida en los blastos (21).

En cuanto a la hiperuricemia es un trastorno que debe prevenirse para evitar alteraciones del funcionamiento renal fundamentalmente en la etapa de tratamiento (21).

Se ha encontrado una alta incidencia de complicaciones oculares en la leucemia de la infancia. El intervalo entre el diagnóstico de leucemia y la aparición de los síntomas oculares variaron de ocurrencia simultánea a 37 meses(3). En el 80% de los casos las complicaciones oculares se desarro-



llaron dentro de los 20 meses siguientes al diagnóstico. No hubo correlación significativa entre la cuenta blanca inicial o la plaquetaria y el tiempo para el desarrollo de la oftalmopatía leucémica. La oftalmopatía leucémica se manifestaría como cambios en los vasos retinianos, hemorragias e infiltración. Esto aparentemente fue establecido primero por Liebrich en 1861 (3).

Las hemorragias retinianas ocurren más comunmente cuando la enfermedad está clínica y hematológicamente activa. Ellas han sido atribuidas a anemia, trombocitopenia y defectos de coagulación y estaría correlacionada con el desarrollo de pequeñas en otras partes del cuerpo. Las hemorragias en forma de llama localizadas en las fibras del nervio óptico por debajo de la retina son las más comunes. Serían encontradas en cualquier parte del fondo pero son más comunes en el polo posterior. La hemorragia subretiniana causaría desprendimiento de retina(3).

La infiltración del nervio óptico simularía papiledema, la pérdida visual puede llegar fácilmente a ser irreversible. Se cree que cuando hay pérdida visual progresiva ésta está causada por isquemia del nervio óptico y la ceguera irreversible es por pérdida de la circulación normal a la cabeza del nervio óptico y retina.

La coroides fue el tejido ocular más comunmente involucrado con células leucémicas. La alta incidencia parece estar relacionada con la alta vascularidad de esta región. En particular la región macular fue la más involucrada.

En otras comunicaciones se ha reportado involucramiento leucocitario del iris y del cuerpo ciliar. Microscópicamente las células leucémicas parecieron extenderse dentro del iris a partir del adyacente cuerpo ciliar, cuando la infiltración ciliar fue mas densa.

Asociado con la infiltración leucémica del iris el ojo llegaría a quedar doloroso, la conjuntiva hiperémica, visión disminuida y podrían encontrarse células leucémicas en el líquido de la cámara anterior.

La infiltración leucémica de la órbita parece ser más co

mún en la LMA.

Se ha observado que la córnea, el cristalino y el humor vítreo han permanecido resistentes a involucramiento directo por leucemia, presumiblemente por la falta de aporte sanguíneo directo a estas regiones.

Se ha dicho que el ojo podría considerarse como un santuario farmacológico por la dificultad para las drogas anti leucémicas para penetrar en estas estructuras (3).

A pesar de la introducción de nuevos antimicrobianos y de las transfusiones de granulocitos la infección permanece como la causa más común de muerte en esta población. Los pacientes leucémicos experimentan de manera frecuente episodios febriles durante el curso de la enfermedad. Siempre que se encuentra una temperatura mayor de 38°C en un enfermo con neutropenia importante ( menos de 500 cel/mm<sup>3</sup>) debe considerarse de etiología infecciosa aunque no se encuentre la localización de la misma fundamentalmente a nivel respiratorio o urinario.

Las infecciones se deben no sólo al déficit inmunitario y a la neutropenia que presentan sino también a la pérdida de las barreras naturales contra la infección ( piel y mucosas) efecto de los fármacos antineoplásicos. La septicemia ocurre más a menudo durante episodios de neumonía, meningitis, infecciones óseas y de articulaciones, anorrectales. En alrededor del 6% de los casos son por gram positivos y un 70 % son por gérmenes gram -, de los cuales los más frecuentes son E coli y Klebsiella sp. Los hongos se han encontrado en un 8% de los pacientes predominando *Candida albicans*. En un pequeño porcentaje de casos se ha encontrado como agente causal un agente anaerobio predominando *C. perfringens* y *Bacteroides* spp.

Los pacientes con defensas dañadas a menudo fallan en desarrollar signos clínicos de infección (5). Muchos agentes antileucémicos causan ulceraciones gastrointestinales las cuales llegan a estar superinfectadas y a menudo estos sitios de infección permanecen sin ser reconocidos.(5).

La celulitis es una infección frecuente, lo más probable debida a la frecuente y prolongada administración de soluciones IV. Las infecciones han estado asociadas con el uso de agujas IV y catéteres.

La neumonía por *pneumocystis carinii* es una complicación seria y frecuente de los niños que están recibiendo terapéutica antileucémica.

Los pacientes con leucemia aguda y cuentas leucocitarias extremadamente altas están en alto riesgo de muerte repentina usualmente por hemorragia intracerebral masiva.

Aunque la base precisa para explicar la fisiopatología de esta lesión no está completamente entendida, la propensión para la hemorragia cerebral masiva parece estar correlacionada con la viscosidad aumentada de la sangre. (16).

El hecho que los blastos leucémicos sean intrínsecamente menos deformables que los leucocitos normales contribuiría a crear problemas a nivel de la microcirculación donde los blastos leucémicos pudieran taponar pequeños capilares e iniciar leucostasis. A continuación sigue proliferación leucémica perivascular, daño vascular, necrosis y hemorragia masiva intracerebral. Para esta complicación se ha usado la irradiación craneal de urgencia en un intento para detener la proliferación leucémica local y el subsecuente daño vascular (16). La leucoferesis para pacientes con cuentas leucocitarias altas disminuye dicha cuenta pero es generalmente menor del 50%.

Las manifestaciones neurológicas por infiltración del S. N.C. son raras al momento del diagnóstico. Cefalea, náusea, y vómitos en ausencia de datos de irritación meníngea son los síntomas y signos más frecuentes. Puede lo anterior deberse también a patología hemorrágica por la trombocitopenia (21). Ocasionalmente hay afectación de pares craneales, especialmente del octavo par.

El crecimiento indoloro testicular es siempre sugestivo de infiltración leucémica. En los varones el pronóstico es particularmente más sombrío con respecto a las mujeres debido a las recidivas testiculares (14).

En tanto que el involucramiento ovárico es frecuentemente encontrado en la autopsia en pacientes con esta enfermedad en la etapa inicial es raro, sin embargo se han encontrado pacientes en las cuales una masa ovárica fue el inicio de la enfermedad (26). Las presentaciones más comunes fueron masas pélvicas o abdominales, generalmente asociadas con dolor descubiertas en un examen de rutina o cirugía abdominal por otra causa (26).

El examen anatomopatológico a menudo revela involucramien

to renal.

En los últimos estadios de la enfermedad pueden encontrarse infiltrados leucémicos en cualquier órgano (21).

Existe una alta incidencia de enfermedad hepática durante la terapéutica antileucémica la cual en una proporción de casos progresaría hasta enfermedad hepática crónica. La etiología de tal daño hepático permanece controversial. Muchos autores atribuyen tal daño directamente a la acción de las drogas. Otros investigadores han sugerido que la infección por virus B de la hepatitis sería importante ya que una alta incidencia de positividad al antígeno Hbs ha sido reportada de manera repetitiva en procesos linfocitos y mieloproliferativos.

Frecuentemente los pacientes tienen pocas manifestaciones clínicas y anormalidades de los valores de transaminasas. Se ha encontrado serología positiva para virus de la hepatitis en cerca del 50% de los niños con enfermedad hepática crónica y, recientemente usando inmunofluorescencia directa se ha logrado demostrar la presencia del antígeno del virus de la hepatitis en el hígado de algunos de estos niños a pesar de serología negativa. Al parecer la quimioterapia podría interferir con la salida del virus desde las células(33).

Es concebible que la alta incidencia de infección sea por respuesta inmune dañada hacia el virus a causa de la enfermedad por sí misma y además por la quimioterapia inmunosupresora. Un porcentaje de estos niños finalmente llegaría a cirrosis hepática.

En otros niños con leucemia mielógena aguda durante la quimioterapia de combinación hay inicio agudo de hepatomegalia y trombocitopenia en ausencia de elevación significativa de transaminasas o de ictericia. Se ha dicho que es una enfermedad venooclusiva del hígado y ha sido observada siguiendo a varias modalidades de terapia para enfermedad neoplásica humana y estas han incluido terapia por radiación, quimioterapia, transplante de MO.

Factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda infantil

Factor	Favorable	Desfavorable
<b>Demográficos</b>		
Edad	3 a 7 años	<2, >10 años
Raza	Caucásica	Negra
Sexo	Femenino	Masculino
<b>Carga leucémica</b>		
Número inicial de leucocitos	<10 x 10 <sup>9</sup> /l	>50 x 10 <sup>9</sup> /l
Adenopatía	No hay	Hay
Enfermedad del sistema nervioso central al hacer el diagnóstico	No hay	Hay
Hemoglobina	<7 g/100 ml	>10 g/100 ml
Número de plaquetas	>100 x 10 <sup>9</sup> /l	<100 x 10 <sup>9</sup> /l
Masa medular	No hay	Hay
<b>Morfología e histoquímica</b>		
Linfoblastos	L1	L1 o L2
Coloración PAS	Positiva	Negativa
Cromosoma Ph	No hay	Hay
<b>Factores inmunológicos</b>		
Inmunoglobulinas	IgG, IgA, IgM normales	Disminución de IgG, IgA, IgM
Marcadores de superficie	"Célula nula" ALL	Célula T o célula B ALL
Reacción al tratamiento de inducción	Médula M1 (<5 por 100 de blastos) en día 14	Médula M2 (>25 por 100 de blastos) en día 14

Indicadores pronóstico potenciales en la leucemia no linfocítica aguda infantil

Factores en el cuadro actual	Peligro de muerte temprana		Peligro de fracaso de la inducción		Peligro de recidiva	
	Buena	Mala	Buena	Mala	Buena	Mala
<i>Factores estadísticos</i>						
Eracl (años)(15)	N. S.*	N. S.	5 a 10	< 5, > 10	5 a 10	< 5, > 10
Raza(15, 22)	Caucásica	Negra	Caucásica	Negra	N. S.	Hispanoamericana
<i>Clinicos</i>						
Enfermedad del sistema nervioso central	No hay	Hay	No hay	Hay	N. S.	N. S.
Hipertrofia gingival(15)	No hay	Hay	No hay	Hay	N. S.	N. S.
Infección	No hay	Hay	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
Coagulación intravascular diseminada	No hay	Hay	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
<i>Hematológicos</i>						
Número de plaquetas(15)	> 25 000	< 25 000	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
Número de leucocitos(6)	< 100 000	> 100 000	< 100 000	> 100 000	< 100 000	> 100 000
Morfología	M1, M2	M3 (M4, M5 ?)	M1, M2, M3	M4, M5, M5A, M6	M3 (M1, M2 ?)	M4, M5, M6
Celularidad medular	N. S.	N. S.	Normal a aumentada	Disminuida	Normal a aumentada	Disminuida
<i>In vitro</i>						
Cromosomas(16)	N. S.	N. S.	Normales	Anormales	Normales	Anormales
Características del cultivo en agar blando						

\* N. S., no se considera significativo o se desconoce.

Clinicamente el principio de la enfermedad es rápido con disminución del apetito, letargia, distensión abdominal, hepatomegalia y trombocitopenia. Los hallazgos centelleográficos mostraron aumento del tamaño del hígado acompañándose de una disminución de la actividad reticuloendotelial. Los cambios hepáticos estuvieron acompañados por esplenomegalia y un aumento de la captación coloidal por la MO. Este es un patrón que refleja enfermedad parenquimatosa hepática. La microscopía electrónica ha demostrado marcada congestión centrolobulillar con hemorragia dentro de los espacios de Disse, atrofia de cordones centrales hepáticos y edema de las paredes de las venas centrales y sublobulares (27).

La enfermedad hepática venooclusiva parece estar claramente relacionada a los agentes quimioterápicos ocurriendo de 1-2 semanas después que estos agentes fueron iniciados y mejorando el paciente cuando estos fueron suspendidos. Se han involucrado agentes como ARA C, daunomicina, adriamicina, azatioprina, vinblastina.

La patogénesis de la lesión en la enfermedad venooclusiva no está clara, parece ser una interacción entre el flujo sanguíneo dañado y daño a los hepatocitos con deterioro de la circulación sinusoidal.

Por lo que respecta a la leusemia aguda no linfocítica los signos y síntomas suelen empezar de una manera muy repentina en el curso de varios días. De manera retrospectiva suelen haberse presentado durante varias semanas manifestaciones vagas de letargo y palidez. Son particularmente frecuentes la hematuria y epistaxis. El dolor óseo fugaz y migratorio guarda relación con infiltración de la MO y suele aumentar de gravedad aunque en algunos pacientes no es muy molesto. Son síntomas actuales ominosos cefalalgia, visión borrosa, parestias y coma que suelen significar ataque al SNC ya sea por leucostasis, hemorragia o infiltración maligna. El niño suele estar con aspecto tóxico y hematomas generalizados. La linfadenopatía generalizada no suele ser notable excepto en las variantes monocítica y monoblástica. A menudo hay hepatomegalia leve con una gran esplenomegalia (15)

Los pacientes con LMC tienen una marcada producción de granulocitos, y se presentan con debilidad, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, plenitud abdominal y ocasionalmente sangrados o fácil formación de hematomas.

Los pacientes menores de 12 meses de edad tienen un pronóstico particularmente malo debido entre otras cosas a su carga abundante de células leucémicas en comparación con el área de superficie corporal del lactante; extensión de la enfermedad de manera extramedular de manera concomitante, especialmente al SNC, inmunodeficiencia fisiológica, mayor sensibilidad de la MO a los efectos tóxicos de la quimioterapia, cifra mayor de muerte inicial durante la fase de inducción, secundaria a hemorragia e infección y, en niños con leucemia congénita la presencia concomitante de anomalías congénitas como se observa en el síndrome de Down (24).

Diferentemente al grupo anterior se ha logrado identificar a un grupo de pacientes con particularmente buen pronóstico y este grupo se encuentra formado por pacientes del sexo femenino que tuvieron al momento del diagnóstico una cuenta leucocitaria total de  $20 \times 10^9$  a la novena potencia o menor con una supervivencia a 12 años del 80%. Esto excluiría a las niñas con baja cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico de los protocolos de manejo más enérgicos cuya morbilidad y mortalidad sobrepasan a los beneficios (25).



## DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe plantearse en niños con cuadro febril, manifestaciones reumáticas que ceden mal al tratamiento sintomático y antibiótico, ante cuadros de diátesis hemorrágica, así como en niños con astenia y palidez acentuadas.

El diagnóstico definitivo debe basarse siempre en el estudio de la sangre periférica y punción de la MO.

En sangre periférica existe anemia, generalmente normocítica normocrómica con reticulopenia. La cifra de leucocitos puede estar normal, elevada o disminuida. Cuando existe leucopenia el número de blastos en sangre periférica es escaso mientras que con cifras de leucocitos por encima de 10 000 el número de blastos aumenta. Existe acusada neutropenia. En la LMA es frecuente encontrar anomalías de la granulación, pseudopelger y normoblastos aislados (21).

La cifra de plaquetas se encuentra disminuida, siendo en la mayoría de los casos inferior a 20 000 por mm<sup>3</sup>(21).

En la MO existe un desplazamiento medular por una infiltración de células blásticas con megacariocitos disminuidos o ausentes. El número de blastos oscila entre el 50-90%(21).

En los pacientes con LAM 5 y LAM 6 hay aumento de lisozima en suero y orina (21).

Se ha observado que la LLA de células T se acompaña en algunos casos de leucocitosis extrema con deficiencia de Ig lo que se considera relacionado con inhibición de la síntesis de Ig por la célula T leucémica y pronóstico malo.

La deoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) es un marcador enzimático útil que se presenta en la mayor parte de casos de LLA de células T, común y de células nulas. Considerando que TdT no se presenta en los linfocitos maduros y bien diferenciados en cantidades mensurables el encontrarla durante la supuesta remisión sería indicador útil de número importante de células leucémicas residuales (14).

LEUCEMIA DEL SNC: El diagnóstico de leucemia del SNC se hace al encontrar células leucémicas en el LCR en muestras preparadas por citocentrífuga o por la técnica del filtro millipore (14). La enfermedad del SNC en niños aumenta el riesgo de re-

caída sistémica y demanda terapéutica más intensiva. El advenimiento del estudio del citocentrifugado del contenido celular del LCR ha conducido a una evaluación más crítica de la morfología celular; sin embargo los problemas persisten cuando la cuenta celular del LCR es menor de 10 por mm<sup>3</sup> y la citomorfología es sugestiva, pero no concluyente sobre la presencia de blastos leucémicos. Bradstock y asociados han mostrado una correlación positiva entre la presencia de la enzima TdT en las células mononucleares del líquido cefalorraquídeo y la leucemia del SNC (29).

En un estudio efectuado se mostró que TdT nuclear determinada por inmunofluorescencia es un indicador sensitivo de leucemia del SNC cuando las cuentas celulares son menores de 10 por mm<sup>3</sup>. De manera adicional esta técnica puede ser usada para distinguir entre una pleocitosis maligna y una no maligna del SNC ocurriendo en niños con LLA positiva a TdT. El uso de la cuenta celular sola no distingue la pleocitosis mononuclear del LCR maligno del no maligno.

Hay pacientes con problemas para establecer el diagnóstico de leucemia del SNC y esto es especialmente cierto en estos niños en los cuales la citomorfología sola sería inadecuada.

Se ha encontrado que un estudio positivo a TdT ( Mayor o igual a 1 célula positiva a TdT por cada 10 células contadas ) es fuerte evidencia para leucemia del SNC.

En casos más difíciles de diagnóstico, con cuentas celulares más bajas ( 0-1 célula por mm<sup>3</sup> ) con un 50% de estas células positivas a TdT se considera positividad de leucemia del SNC(29).

Otro de los mecanismos diagnósticos es el llamado CROMOSOMA FILADELFIA ( Ph' ). La historia del cromosoma Filadelfia data desde 1950 cuando Nowell y Hungerford describieron la ruptura de una porción de un cromosoma en células leucémicas cultivadas de dos pacientes con LMC. Inicialmente el Ph' fue identificado como cromosoma 21; estudios posteriores lo distinguieron del cromosoma involucrado en la trisomía 21 y lo redefinieron como 22. El reconocimiento de que el Ph' representa una translocación, más que una ruptura ocurrió en 1973 cuando Rowley reportó el hallazgo de material cromosómico adicional al final del brazo largo del cromosoma 9; el material adicional en esta colocación pareció igual en tamaño a la porción perdida del cromosoma 22(12).

Aproximadamente el 95% de los cromosomas Filadelfia re presentan una translocación entre el cromosoma 22 y el 9. En el porcentaje restante la anomalía resulta de una compleja translocación o poco usual, generalmente involucrando al cromosoma 22 y a uno o varios otros componentes.

El Ph<sup>+</sup> es encontrado en aproximadamente 85-95% de los pacientes con LMC (12). La translocación parece ser una anormalidad adquirida; cuando uno de los miembros de un par de gemelos idénticos desarrolla LMC, este cromosoma ha sido observado únicamente en el individuo afectado (12).

La evolución de la leucemia positiva a Ph<sup>+</sup> de la fase crónica a la aguda está frecuentemente acompañada de cambios en el patrón cromosomal. Aproximadamente el 30% de los pacientes retienen en cariotipo 46 Ph<sup>+</sup>; el 70% de los pacientes desarrollan anomalías adicionales. El cambio en el cariotipo precedería las manifestaciones clínicas o morfológicas de la fase blástica en 1-18 meses(12). Las anomalías cromosómicas más comunes acompañando a la crisis blástica son un segundo Ph<sup>+</sup>, un cromosoma adicional número 8, y un rearreglo estructural resultando en un isocromosoma para el brazo largo del cromosoma 17 (12).

Existen casos de leucemia aguda linfoblástica positiva a Ph<sup>+</sup> la cual en su remisión está acompañada generalmente por un retorno del cariotipo normal (12).

Para el diagnóstico de leucemia hay que tomar en cuenta que en la LMC hay leucocitosis con aumento en el número de basófilos y eosinófilos con niveles bajos de fosfatasa alcalina leucocitaria. Ocurre mielofibrosis en 30-40% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad. La causa de la fibrosis medular no es conocida. La mayoría de los estudios indican que los fibroblastos no son parte de la clona maligna. Es posible que las células hematopoyéticas anormales produzcan un factor estimulador de los fibroblastos que cuenta para la mielofibro-sis (19).

En la LMC los mieloblastos son el tipo celular encontrado en un 50-60% de los casos pero han sido identificados megacariorblastos como predominantes en un 15% (19).

Recientemente se ha encontrado que en las células blásticas de algunos pacientes con LMC contienen Ig M intracitoplásmica pero no Ig de superficie.(19).

Se han estudiado los patrones cariotípicos de pacientes leucémicos sugiriéndose que los cariotipos de las células malignas al diagnóstico se correlacionaron con su respuesta posterior a la terapéutica y supervivencia. Los resultados muestran que los pacientes con cariotipos normales al momento del diagnóstico tienen una supervivencia libre de enfermedad aumentada con respecto a cualquier otro grupo de cariotipo.

Los cromosomas más a menudo afectados son: 3,6,8,17,21, 22. La trisomía es abrumadoramente la anomalía más frecuente. Ha sido observado que en muchas ocasiones existen patrones cromosómicos diferentes en las células malignas y esto puede ser consecuencia del tratamiento. La tetraploidia es ocasionalmente encontrada en pacientes con LLA de la infancia, particularmente en fase temprana de la remisión (23).

Existe un fenómeno, aunque su significado no es muy claro aún y que constituye la existencia de las CELULAS NK (24). La existencia de una población celular la cual puede, sin sensibilización previa lizar cierto tipo de células tumorales es ahora bien conocido. Esta población heterogénea es encontrada en una variedad de animales incluidos ratones, ratas, hamsters, pollos y seres humanos. En los humanos la mayoría de estas células efectoras son linfocitos, probablemente de lineage celular pre T (24).

Varios investigadores han demostrado una correlación entre los niveles de citotoxicidad natural y la resistencia al tumor in vivo. Por ejemplo Hanna y Fidler han mostrado, usando varios tipos de tumor murino que en muchas ocasiones la actividad de las células NK está correlacionada con el potencial metastásico del tumor. En enfermos con síndrome de Chediak - Higashi ( enfermedad en la cual se ha encontrado una alta incidencia de cánceres hematológicos) la función de las células NK se encuentra severamente deprimida.

Se ha evaluado la actividad de las células NK en niños con LLA y LMA y se ha encontrado una marcada disminución en la citotoxicidad en ellos (24). Es interesante notar que mientras el grupo de pacientes exhibió como un todo un bajo nivel de citotoxicidad hubo algunos pacientes que mostraron al menos una actividad normal pero en límites bajos (24).

Varios estudios involucrando modelos de tumores murinos sugieren que las células NK serían capaces de mediar la supervivencia inmune contra tumores. Hanna y Fidler han sugerido también que la citotoxicidad natural inhibiría el crecimiento de clonas tumorales metastásicas.

Hersey y col. han mostrado que familias con una alta incidencia de melanomas tienen una baja actividad de las células NK. Otros investigadores han mostrado una actividad disminuida en la citotoxicidad natural asociada con otros cánceres humanos. Esta disminución ha sido observada en casos avanzados o metastásicos y sería por un defecto en la proporción de matar o de reciclarse de las células NK lo cual sería atribuido a la presencia de células supresoras o anticuerpos citofílicos.

Estudios adicionales de padres y familiares de estos pacientes quizá proporcionen evidencia con respecto a una baja actividad celular NK que predispone al niño a desarrollar leucemia. (24).

Existen situaciones en las cuales a pesar de todo lo previamente mencionado el diagnóstico de leucemia no es muy claro; entonces se puede conseguir información diagnóstica adicional por medio de la inmunotipificación ya que esto a menudo puede determinar el lineage celular, estado de diferenciación, presencia de una población celular monoclonal y en algunas enfermedades la presencia de marcadores los cuales son característicos de las células leucémicas. Usando técnicas de rosetas en células y heteroantisuero por inmunofluorescencia, o citotoxicidad el análisis de inmunotipificación de marcadores ha contribuido a entendimiento básico y clasificación de estas enfermedades.

Los pacientes con leucemia aguda, blastos no diferenciados por morfología e histoquímica caen después de la inmunotipificación en 3 grupos: Linfoblástica, mieloblástica o blastos " no diferenciados " (30).

La mayoría mostraron uno o más de los marcadores linfoides: TdT, CALLA ( antígeno de la leucemia común), T + ( antígeno de membrana del linfocito T humano), TL + ( antígeno humano del timocito) o ALL2 ( antígeno LLA de alta cuenta blástica).

Donde los marcadores linfoides fueron negativos y fueron positivos a RC2 a ( antígeno presente en línea celular mielomonocítica RC2 a) y U937 ( antígeno presente en línea celular histiocítica U937) fue efectuado el diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica (30).

Se ha encontrado evidencia de rearrreglo genético en el DNA de la célula leucémica en el gen de la cadena pesada de la Ig en pacientes con LA no linfocítica (36).

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse básicamente con las siguientes condiciones :

**APLASIA MEDULAR:** Desde el punto de vista clínico no hay hepatosplenomegalia ni adenomegalia. Hay pancitopenia con médula hipocelular y sin blastos. (21).

**MONONUCLEOSIS INFECCIOSA:** Si bien es cierto que las dos enfermedades pueden cursar con adenomegalia y hepatosplenomegalia, desde el punto de vista hematológico existen diferencias. Ni la anemia, ni por regla general la trombocitopenia pertenecen al cuadro de mononucleosis infecciosa. Su diagnóstico se basa en la predominancia de linfocitos jóvenes y voluminosos, la presencia de formas premonocitarias y la normalidad de la MO (37).

**PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA:** Los pacientes presentan un cuadro hemorrágico sin organomegalia. No se observan blastos (21).

**CUADRO LEUCOERITROBLASTICO POR METASTASIS MEDULARES DE CARCINOMA EPITELIAL O NEUROBLASTOMA:** En sangre periférica pueden encontrarse blastos y elementos de la serie roja nucleados. La MO se encuentra infiltrada por células metastásicas formando sincitio (37).

**REACCIONES LEUCEMOIDES:** Puede haber linfocitosis a veces muy pronunciada con más de 100 000 leucocitos por mm<sup>3</sup>, especialmente en la tosferina. Otras enfermedades a considerar son parotiditis, varicela, sífilis (37).

**AFECCIONES DEL SISTEMA LINFATICO:** El diagnóstico diferencial es muy difícil en estas condiciones. La aparición repentina de una hipertrofia ganglionar dolorosa sugiere más bien un proceso inflamatorio; también habrá de excluirse la toxoplasmosis en casos de adenitis del cuello. Las hipertrofias malignas de los ganglios se manifiestan por lo general de manera progresiva y sin dolor (37).

**FIEBRE REUMATICA:** La confusión con esta entidad se encuentra favorecida por el hecho de que un ruido cardíaco de origen anémico puede atribuirse erróneamente a una endocarditis bacteriana, por cuanto en ambos casos la velocidad de sedimentación globular suele estar fuertemente aumentada (37).

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL: Las tumefacciones de las articulaciones son una constante de la leucemia y también afectan , la mayoría de las veces a las pequeñas articulaciones, de manera que ante la presencia simultánea de hepatosplenomegalia hacen pensar fácilmente en este padecimiento.

Deberá efectuarse aspiración de médula ósea en todos los pacientes en quienes se tenga en cuenta el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil y otras enfermedades vasculares, colagenopatías e incluso fiebre de causa desconocida.(14).

## TRATAMIENTO.

Desde que en la década de 1940 se introdujera en el tratamiento de la leucemia aguda la quimioterapia monovalente con la mejoría del pronóstico (remisiones en el 10% de los pacientes) en los últimos decenios se han acumulado grandes esperanzas sobre la posibilidad de curación. (22). En el tratamiento se distinguen las siguientes fases:

- A) Inducción a la remisión.
- B) Profilaxis del SNC.
- C) Terapéutica de mantenimiento.
- D) Terminación del tratamiento.

**INDUCCION A LA REMISION:** El objetivo capital del tratamiento de inducción es lograr una pronta y duradera remisión. La introducción de regímenes terapéuticos múltiples con dos, tres o más fármacos ha llevado a tasas de remisión completas, excelentes en un 90-95% de los pacientes (22). La vincristina ( 1.5 mg/M<sup>2</sup> a la semana, IV por 4 semanas) y la prednisona ( 40 mg/M<sup>2</sup>/ día por 28 días VO) representan los citostáticos de elección. En determinados casos, con datos de mal pronóstico al ingreso se asocia la daunorrubicina ( 25 mg/ M<sup>2</sup> a la semana IV por 4 semanas) o L asparaginasa ( 500 U/Kg/díapor 10 días IV) (22).

El tiempo medio en que se consigue la remisión completa oscila alrededor de 4 semanas y es necesario estar atentos sobre todo en los casos de hiperuricemia por estados hiperleucocitarios por la posibilidad de obstrucción tubular úrica, hiperkalemia y hemorragias en parénquima. La administración de alopurinol y alcalinización de la orina debe instaurarse 24 hs. antes de la acción de los fármacos antileucémicos.

Hay que entender como remisión completa a la desaparición de los síntomas clínicos y organomegalias, blastosis medular inferior al 5% y plaquetas por encima de 100 000 por mm<sup>3</sup> y Hb superior a 12 gr/dl.

Se trata en esta fase de que los blastos malignos acumulados sean rápidamente destruidos y se recupere la hematopoyesis normal. La supervivencia prolongada libre de enfermedad ocurre más frecuentemente en los pacientes que experimentan rápida citorreducción. En adición la supervivencia libre de enfermedad está significativamente prolongada en niños que entran en remisión dentro del espacio de un mes(20).



Se deben enfatizar varios principios sobre la elección del agente y su dosis. Son escogidas combinaciones particulares de drogas activas a causa de que cada una de las drogas en combinación ataca a las células leucémicas por mecanismos diferentes. Estas drogas incluyen agentes específicos que actúan sobre el ciclo celular que matan a las células en el proceso de síntesis del DNA y agentes independientes del ciclo celular que matan a las células restantes. En combinaciones ideales los medicamentos utilizados no deben mostrar toxicidad aditiva. Esto permite la administración de cada droga a niveles cerca de sus dosis máximas sin haber efectos secundarios intolerables. La reducción de la dosis de un agente particular para evitar la toxicidad destruiría el valor terapéutico de la combinación. (20).

Finalmente la dosis es tan importante como la elección del medicamento. Las drogas quimioterapéuticas son agentes citotóxicos que matan o inhiben el crecimiento de las células leucémicas y de las normales. Las sensibilidades relativas y la proporción de recuperación de las células normales y de las leucémicas difieren y la extensión de estas diferencias establece la proporción terapéutica y toxicidad. El fracaso en el mantenimiento de la dosis permitirá el resurgimiento de las células leucémicas y el desarrollo de clones resistentes (20).

Algunos efectos secundarios tóxicos de los agentes quimioterápicos son:

Vincristina: Polineuropatía, alopecia, trastornos digestivos. Es poco mielotóxica.

Daunorrubicina: Su principal toxicidad es pancitopenia y miocardiopatía (cuando se sobrepasa la dosis total de 500 mg/M<sup>2</sup> de SC. Menos importantes son alopecia y trastornos gastrointestinales.

Ciclofosfamida: Cistitis hemorrágica, alopecia en el 50% de los casos, moderada toxicidad medular. Son de presentación inconstante amenorrea, náusea y vómito.

Metotrexate: Los principales efectos indeseables incluyen mielotoxicidad, estomatitis ulcerativas, fibrosis hepática y pulmonar. De menor importancia nefrotoxicidad, náusea y vómito.

6 Mercaptopurina: Puede producir ictericia colestática, y exantema cutáneo, se tolera muy bien y apenas es mielotóxica.

L Asparaginasa: Hipofibrinogenemia y alteraciones del funcio-

Tratamiento de inducción en la leucemia linfoblástica aguda

Combinación farmacológica*	Cifra de remisión completa (porcentaje)	Institución o grupo †
PDN + VCR	88	CCSG(28)
PDN + VCR + LASP	93-97	CCSG(53)
PDN + VCR + LASP + CFM	91	CCSG(49)
PDN + VCR + DNM	98	MSKCC(26)
PDN + VCR + ADR	94	SFC(62)
PDN + VCR + LASP + DNM	90-96	SJCRH(2)

\* PDN = prednisona; VCR = vincristina; LASP = L-asparaginasa; CFM = ciclofosfamida; DNM = daunomicina; ADR = Adriamycin.

† CCSG = Children's Cancer Study Group; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; SFCI = Sidney Farber Cancer Institute; SJCRH = St. Jude's Children's Research Hospital.

Comparación de los resultados en la profilaxia del sistema nervioso central

Régimen*	Frecuencia de recidiva aislada del SNC (porcentaje)	Institución o grupo †
MTX i. t. x 6	40	CCSG(52)
MTX i. t. para inducción y continuación	4.7-7.9	SWOG,(18, 33) MSKCC(26)
Radiación crancorraquídea: 2 400 rads	7.7, 4	CCSG,(52)
1 800 rads	5.8	SJCRH(66)
Radiación craneal: 1 800 rads + MTX i. t. x 6	13.0	CCSG(52)
2 400 rads + MTX i. t. x 6	7	CCSG(52)
2 400 rads + MTX i. t. x 5	0, 4	SFCC,(13) SJCRH(66)
Mod. i. v. MTX y MTX i. t. x 5	10	CALGB(75)
MIRF	8	Wayne St. Univ.(78)

\* MTX i. t. = metotrexato intratecal; MTX i. v. = metotrexato intravenoso; MIRF = metotrexato intratecal intermitente y radiación fraccional.

† CCSG = Children's Cancer Study Group; SWOG = Southwest Oncology Group; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; SJCRH = St. Jude's Children's Research Hospital; SFCC = Sidney Farber Cancer Center; CALGB = Cancer and Leukemia Group B.

namiento hepático. Reacciones de hipersensibilidad y a veces choque anafiláctico.

Glucocorticoides: Síndrome de Cushing, Úlcera péptica, hipertensión y osteoporosis. Son euforizantes y como tales beneficiosos desde el punto de vista psicológico.

**PROFILAXIS DEL SNC:** Aproximadamente en la mitad de los pacientes afectos de LLA aparece a la larga una meningitis leucémica. La leucemia meníngea principia como un infiltrado local pioaracnoideo. Se ha visto que involucra no únicamente los componentes superficiales de la superficie cerebral sino también la aracnoides profunda perivascular que envuelve de arterias a arteriolas precapilares y reaparece con vénulas postcapilares a venas alrededor. El tejido aracnoideo está separado del cerebro por una membrana plá glial y no tiene lecho capilar propio. Es grandemente dependiente del flujo y reflujo del LCR para su nutrición, evacuación y difusión de drogas. Esto dificultaría la erradicación de las células leucémicas por la posibilidad que la aracnoides estrechamente empacada puede inhibir la difusión de drogas, siendo esta la razón por la cual fue elegida la irradiación del SNC.

Los pacientes con LLA inicialmente recaerían con manifestaciones del SNC debido a que la barrera LCR- sangre provee a las células leucémicas de un santuario que las protege de las drogas antileucémicas. Acerca del tratamiento óptimo de la LLA del SNC existe controversia. Se dice que el tratamiento profiláctico del SNC reduce la probabilidad de meningitis leucémica en más del 90% de los pacientes (20). La profilaxis del SNC debe ser administrada inmediatamente después de alcanzada la remisión clínica (22). Esta fase de terapia fue inicialmente efectuada por irradiación del eje craneoespinal; reduce la incidencia de recaída del SNC pero causa retraso del crecimiento y aumenta la susceptibilidad a la infección. La irradiación craneoespinal ha sido abandonada en favor de la aplicación de metrotexate intratecal ( MTXIT) más la administración de irradiación craneal. Se ha visto que el MTXIT sólo no alcanzaría las convexidades cerebrales para erradicar las zonas de enfermedad temprana y también un estudio ha demostrado que la concentración intraventricular de MTX puede variar considerablemente siguiendo a la inyección lumbar del mismo volumen y concentración. En adición a esto las convoluciones aracnoideas prevendrían el contacto efectivo de MTXIT con las células leucémicas meníngeas. Esto explicaría el au-

mento de eficacia cuando se agrega la irradiación craneal para profilaxis del SNC(2).

La irradiación craneal de 2 400 rads durante 2.5 semanas , combinada con inyecciones intratecales de MTX (12 mg/ M2) dos veces por semana hasta un total de 5 dosis ha resultado altamente eficaz en la prevención de la meningitis leucémica (22). Este método ha demostrado su superioridad sobre los demás.

Durante la terapéutica de radiación ( 2 400 rads en 13 fracciones en 2.5 semanas) hay que tener especial cuidado de que sean completamente irradiadas las superficies meníngeas del cerebro y debajo del nivel inferior de la segunda vértebra cervical. Se ha apreciado que en el momento de la terapia de irradiación el paciente puede experimentar náusea, emesis, cefalea y raramente dorsalgia, probablemente relacionados con irritación aracnoidea (2).

Hay varios problemas a largo plazo asociados con la profilaxis del SNC. En un estudio de TAC reveló que un 50% de los pacientes asintomáticos que previamente habían sido tratados con irradiación craneal y drogas intratecales para LLA tuvieron anomalías incluyendo atrofia cerebral y además dilatación ventricular. En adición ha sido reportado: Leucoencefalopatía, microangiopatía mineralizante, síndrome de somnolencia postirradiación, convulsiones y problemas neuropsiquiátricos; estos últimos del orden de distractibilidad fácil y daño menor de la memoria lo cual resultaría en problemas escolares. Aunque déficit intelectual menor se ha reportado los déficits mayores son raros (20). También la radiación ionizante terapéutica puede afectar el desarrollo dental. Los dientes son más vulnerables antes de la histodiferenciación e incremento de la calcificación en la yema dental. Esta susceptibilidad cesa una vez que se ha completado la calcificación pero el impacto no se hara aparente hasta la erupción de los dientes. Se ha visto que dosis elevadas de radiación impiden el crecimiento de dientes y raíces , acortan las raíces, producen áreas de hipocalcificación y una curvatura anormal de las raíces. La amelogenesis y dentinogenesis también pueden afectarse aunque la primera es más radiosensible. Los efectos en el hueso incluyen la hipoplasia , detención del crecimiento , deformidad y fractura (38).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO: Está demostrado que tras la remisión completa y la profilaxis del SNC la persistencia en la administración de fármacos citotóxicos prolonga el tiempo li-

bre de enfermedad. Durante el período de terapia de mantenimiento la reinducción cíclica cada 4 meses con el mismo protocolo de inducción entra en las previsiones del tratamiento general(20,22).

**TERMINACION DE LA TERAPEUTICA:** Que la terapéutica de mantenimiento sea beneficiosa es un punto que está fuera de toda duda; en el momento presente la duración óptima del tratamiento es aún desconocida, en parte por nuestra falta de capacidad para detectar la enfermedad residual mínima, incluyendo el reconocimiento de los progenitores y los blastos leucémicos. El problema se plantea cuando se trata de establecer el momento óptimo para suspender los medicamentos. Una contribución del anticuerpo monoclonal contra el antígeno común LLA sería su utilización en la identificación de células leucémicas residuales en la médula ósea por medio de radioinmunoensayo(22). Es posible que de esta manera la terapéutica sea detenida en pacientes positivos a antígeno común LLA cuando las células positivas a este antígeno ya no sean detectables en la MO (20).

Estudios controlados han confirmado que después de 3 años de tratamiento de mantenimiento el 80% de los enfermos permanecerán en remisión completa después de la suspensión de los agentes quimioterápicos, el 20% restante recaerá especialmente durante el año siguiente a la interrupción de la quimioterapia. La persistencia del tratamiento más allá de 3 años puede ser inútil y traer más complicaciones que beneficios (22).

Otro grupo de manejo recomienda terapéutica de 2 y medio años resultando esto en una aparente cura con un 25% de los pacientes cayendo a la suspensión del tratamiento y un 20% siguiendo a 2 y medio y 3 años de remisión completa(20).

Para los pacientes que sufrieron una recidiva durante su terapéutica inicial y subsecuentemente alcanzaron remisión completa la terapia de manera usual ha sido detenida después de al menos 2 años sin recaída (6).

Se ha encontrado que el SNC y las gónadas son los lugares predilectos de recaída de la LLA. Su aparición predice una recaída medular entre 1 y 3 meses después de su reconocimiento (22).

El tratamiento de elección de la recidiva testicular es la radiación testicular bilateral ( 1 800 a 2 400 rads) que incluye el conducto inguinal y los ganglios iliacos y yux

taoérticos si se descubre ataque de estas áreas por linfangiografía, TAC o laparatomía exploratoria.

En los pacientes con problema oftalmológico se ha usado como tratamiento básico la terapia de radiación. La infiltración del nervio óptico ha sido manejada con irradiación de 1 000 rads en 3-5 días; sin embargo esto únicamente ha causado disminución del infiltrado. La infiltración de la órbita se ha manejado también con irradiación habiendo únicamente mejoría parcial(3). Se ha sugerido que la terapia es teroide tópica sería adecuada para la oftalmopatía leucémica del segmento anterior(3).

**TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES EN RECAIDA:** Los pacientes que han recaído tienen un pronóstico bastante malo, pero aquellos que han recaído después de la cesación de la terapéutica tienen un pronóstico algo mejor que aquellos que han recaído mientras recibían quimioterapia. Del primer grupo casi todos ellos vuelven a entrar en remisión completa (20).

No es usual para niños que han recibido profilaxis adecuada del SNC tener una recaída primaria a este nivel después de cesar la quimioterapia, sin embargo, si ocurre una recaída medular después de la cesación de la terapia el paciente de nuevo es susceptible a recaída del SNC como estaba en el momento del diagnóstico inicial. De esta manera es recomendada una reinstitución de profilaxis del SNC . Esto no incluiría la irradiación (2).

La incidencia de involucramiento testicular aumenta con la duración de la remisión completa continua . Debido a esto algunos investigadores han solicitado de rutina biopsias testiculares antes de suspender la quimioterapia y ha habido de un 10-33% de infiltración leucémica oculta (14,20). Las recaídas que ocurren durante la quimioterapia de combinación de mantenimiento se presume que es debido a surgimiento de una clona resistente de células leucémicas. Los pacientes que experimentaron recaída de la MO mientras se encontraban en quimioterapia tienen un pronóstico particularmente malo . Aunque la mayoría de estos pacientes pueden ser fácilmente inducidos a una segunda remisión la duración de estas remisiones por lo general es menor de 1 año.(20).

**TRANSPLANTE DE MO:** El transplante de MO para la leucemia en recidiva de un gemelo idéntico o de un familiar HLA compatible es ahora preferible a la quimioterapia. A la fecha esta ha sido la única modalidad que ha resultado en supervivencia (42).

a largo plazo libre de enfermedad para pacientes que recayeron mientras recibían quimioterapia. La alta proporción de muertes después del trasplante medular es por enfermedad de injerto contra huésped con neumonía intersticial e infecciones concomitantes con organismos oportunistas. Han sido reportados mejores resultados para pacientes recibiendo el trasplante mientras se encontraban en remisión en comparación a los que lo recibieron cuando se encontraban en recaída. Las razones para esta mejoría incluyen un paciente más saludable, un número menor de células leucémicas y un tiempo en el curso de la enfermedad en que la resistencia a drogas es menos probable.

Las fases para efectuar el trasplante de MO son:

- A) Encontrar un donador HLA y ABO compatible.
- B) Preparación del receptor con inmunosupresión utilizando quimioterapia ( ciclofosfamida 60 mg/ Kg, días 1,2), irradiación corporal total ( 1 000 rads) o ambas a la vez.
- C) Administración de MO del donador (10-15 ml/ Kg de peso del donante) por vía IV al receptor.
- D) Realización del procedimiento en medio absolutamente estéril.
- E) Cuidados de sostén empleando concentrados de plaquetas HLA compatibles, antibióticoterapia y concentrados de granulocitos cuando se detecte problema infeccioso.

Los enfermos que reciben MO de hermanos gemelos son los más beneficiados. Los trasplantes de donadores no gemelares ofrecen menores garantías. El mayor número de muertes sobrevienen en los 3 meses siguientes al trasplante, principalmente por problemas infecciosos (22).

#### TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS NO LINFOCITICAS.

Por lo que respecta a la leucemia mielógena aguda la inducción- remisión es ahora exitosa en más del 75% de los niños (20), pero las dosis de las drogas necesarias para destruir a los mieloblastos llegan de una manera peligrosa muy cerca de destruir las células precursoras restantes y progenitores y causar aplasia medular ósea prolongada hasta que los progenitores normales puedan repoblar la MO. Cerca del 25% de los pacientes fallecen en esta etapa, principalmente a causa de sepsis (20).

Por lo que respecta a la profilaxis del SNC ha sido más difícil de asegurar a causa de que hasta recientemente

ha sido imposible mantener remisiones lo suficientemente largas para establecer con precisión el riesgo de recaída del S. N.C. . Un análisis más preciso será posible más pronto debido a desarrollo de tratamiento agresivo en remisión y que ha empezado a extender el período de supervivencia libre de enfermedad (20).

Con el manejo actual se dice que los pacientes con LMA también tienen una proporción de cura de cerca del 50% siguiendo a la combinación de ciclofosfamida, irradiación corporal total y trasplante de MO. Estos resultados representan una gran mejoría pero para producirlos se requieren extraordinarias herramientas clínicas. Sin embargo, en contra de lo último que se acaba de mencionar otros autores (15) indican que la remisión suele ser breve ( 8-11.5 meses) y que es aún más difícil conseguir segundas remisiones. En los mejores grupos pediátricos informados la supervivencia global a 4 años es de 19%(15).

En lo relativo a la LMC de la infancia los progresos recientes son con respecto a su terapéutica. La naturaleza refractaria y el más lento pero inexorable curso de la enfermedad positiva al cromosoma Filadelfia han dirigido a intentos terapéuticos experimentales. Debido a que el trasplante de MO es el único tratamiento efectivo para la forma juvenil se recomienda su implantación temprana(20).

En el manejo de soporte del paciente leucémico se encuentra indicado también:

**Transfusión de eritrocitos:** Deben ser corregidos los niveles de Hb menores de 8 gr/ dl, especialmente en pacientes con infección intercurrente. Es conveniente elevar el nivel de Hb hasta 10-11 gr/dl . Se usará preferentemente paquete globular o sangre total si existen problemas hemorragícos.

**Transfusión de plaquetas:** Indicada especialmente en aquellos pacientes que desarrollan hemorragias o en aquellos otros con cifras de plaquetas inferiores a 20 000 por mm<sup>3</sup>. Una unidad de plaquetas debe contener  $1 \times 10^8$  a la undécima potencia elementos y se aconseja su administración antes de que pasen 6 hs. de su extracción.

Permanencia en medios estériles y además administración de antimicrobianos adecuados de acuerdo al germen causal de procesos infecciosos. Aunque el acuerdo no es unánime, la granulociti



topenia de 500 cel mm<sup>3</sup> supone un elevado rango de infecciones mortales. Para que el aporte de granulocitos sea eficaz debe durar 4-5 días como mínimo a razón de una transfusión diaria. ( 1.5 X 10 a la décima potencia por granulocitos) en el seno de la aplasia pancitopénica postquimioterapia. La eficacia de este método terapéutico es variable y no tan esperanzadora como se creía al principio (22).

Existen otras situaciones en el manejo del paciente leucémico como la aplicación de BCG Pasteur por escarificación o células leucémicas muertas irradiadas ( 1 X 10 a la novena potencia células irradiadas por vía intradérmica o subcutánea en 3 sitios administradas semanalmente ) o ambas a la vez. Este procedimiento al final de la década de los 60 abría una nueva puerta a la esperanza. Con este manejo se trataba de eliminar el tejido leucémico residual por mecanismos inmunológicos específicos o inespecíficos. Sin embargo, los ensayos posteriores no han sido en general muy alentadores aunque todavía se requieren comprobaciones más amplias (22,23).

Esta enfermedad era uniformemente fatal hace dos décadas. Se calcula que el 85% de los pequeños que sobreviven de 3 a 5 años sin haber presentado recidiva de la MO o extramedular permanecerán en remisión completa duradera, suponiéndose que la duración de la vida será normal, sin que ocurran recurrencias tardías ni segundos cánceres años después (14,25).

Los agentes de Fase II, los nuevos fármacos, combinaciones y posologías de investigación se reservan para pacientes rebeldes al tratamiento convencional en ensayos cuidadosamente controlados y vigilados. Se necesita enviar al paciente a un Centro para Cáncer Pediátrico pues ninguno de estos agentes de fase II se venden en el comercio (14). Un agente no convencional, el Laetrile ha fracasado en las pruebas convencionales y no tiene beneficio comprobado en niños previamente tratados o no con LLA(14).

Actualmente el desarrollo de anticuerpos citolíticos monoclonales específicos a leucemia tienen implicaciones terapéuticas mayores. Tales anticuerpos serían administrados durante la remisión para destruir a los precursores leucémicos residuales y ellos podrían aún ser usados para inducir remisión si pueden ser asociados a drogas quimioterápicas. Tal combinación droga- anticuerpo probaría ser extremadamente útil si los anticuerpos llevan la droga únicamente a las células leucémicas(20).

PARECE RAZONABLE ASUMIR QUE LAS LEUCEMIAS DE LA INFANCIA

SERAN CURABLES POR COMPLETO EN UNAS DOS DECADAS MAS .

#### CONCLUSIONES:

- 1 ) Se presentan dos casos clínicos en este trabajo. Uno de LLA y el otro de LMC. Ambos con una evolución similar a la descrita por otros autores. No tiene valor estadístico dado el número mínimo de casos.
- 2 ) Actualmente las enfermedades infecciosas han disminuido grandemente merced a los sistemas de inmunización y nuevos medicamentos utilizados, pero las enfermedades malignas continúan siendo un serio problema de salud y entre estas enfermedades las leucemias de la infancia ocupan un sitio predominante.
- 3 ) En la infancia existe un claro predominio de las leucemias linfocíticas sobre las no linfocíticas.
- 4 ) A pesar de todos los estudios la etiología no ha podido ser determinada pero nuevas esperanzas se abren desde el punto de vista inmunológico.
- 5 ) El tipo celular que predomina en la LLA es el llamado " común" cursando por lo general con buena respuesta terapéutica. Los demás tipos de LLA muestran una respuesta mala al tratamiento.
- 6 ) El cuadro clínico de comienzo y evolución posterior es similar en ellas. Es debido a la reducción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas que en mayor o menor grado acompañan a la proliferación blástica. Hay ataque al estado general, tendencia hemorrágica, facilidad para desarrollo de procesos infecciosos. Muy frecuentemente hay dolor articular y óseo. Existen alteraciones metabólicas muy importantes. Hay una alta incidencia de alteraciones oculares y del SNC. La infección continúa siendo la causa más frecuente de muerte en esta población. En los varones el pronóstico es particularmente más sombrío a consecuencia de las recidivas testiculares. En los últimos estadios de la enfermedad pueden encontrarse infiltrados leucémicos en cualquier órgano.
- 7 ) El diagnóstico se basará en el estudio de sangre periférica, MO, y además de esto estará apoyado por estudios cromosómicos y también inmunológicos ( TdT, Ia, cALLA ,

TL, ALL2, RC2a, U 937). Otros estudios complementarios son RX de huesos largos, gamagrafía ósea, pielografía IV.

El diagnóstico diferencial en ocasiones es difícil como lo demuestra el caso II descrito al inicio de este trabajo en que se manejó como púrpura trombocitopénica de causa infecciosa habiéndose desarrollado posteriormente un cuadro de LLA.

- 8) El tratamiento a pesar de todos los avances experimentados se encuentra aún en fase de experimentación encontrándose protocolos de manejo de acuerdo a cada institución. Se trata de conseguir una rápida remisión clínica; efectuar una profilaxis adecuada del SNC, mantener al paciente libre de enfermedad y tratar de conseguir una remisión duradera.

Se manejan medicamentos citostáticos y citotóxicos que afectan no tan solo a las células cancerosas sino también a las normales provocando un aumento en la morbilidad y mortalidad.

Hay que proporcionar manejo de apoyo con transfusiones, antimicrobianos. Para aquellos pacientes con datos de mal pronóstico es deseable que desde el principio del padecimiento se efectúe trasplante de MO. Se ha logrado identificar a un grupo de pacientes con buen pronóstico y está formado por niñas con cuentas leucocitarias al momento del diagnóstico de  $20 \times 10$  a la novena potencia o menor al momento del diagnóstico. Con una supervivencia a 12 años del 80%.

Entre los problemas más severos relacionados con la terapéutica se encuentran inmunosupresión, daño al SNC, daño hepático.

Se están investigando nuevos fármacos de fase II, y anticuerpos monoclonales citolíticos específicos a células malignas.

- 9) Se calcula que hasta un 85% de los niños que sobreviven de 3-5 años después de suspender la terapéutica sin haber recaído medular o extramedular pueden considerarse curados, siendo esto para LLA. En los pacientes con leucemia aguda no linfocítica la supervivencia global a 4 años es de únicamente el 19%.
- 10) Mucho se conoce ya, mucho ha sido resuelto pero también aun falta mucho por avanzar pero el futuro es promisorio. Se espera que esta enfermedad sea completamente curable en las dos próximas décadas.

ESTA TESIS NO DEBE  
SARIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

- 1 ) SURFACE MARKERS AND PROGNOSTIC FACTORS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.  
Ichiro Tsukimoto, MD, Kwan Y. Wong, MB, BS and Beatrice C. Lampkin, MD.  
New Engl. J. Med. 294:245-248, 1976.
- 2 ) THE ROLE OF IRRADIATION IN CENTRAL NERVOUS SISTEM TREATMENT AND PROPHYLAXIS FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.  
Anatoly Dritschilo, MD, Bruce Cammita, MD, Norman Jaffe, BCH DIP PAED, Lorrie Forman, MD, and Demetrius Traggis MD  
Cancer 2729-2735, 1976
- 3 ) LEUKEMIC OPHTALMOPATHY IN CHILDREN.  
Elizabeth W. Ridgway, MD, Norman Jaffe, MD, and David S. Walton, MD.  
Cancer 38: 1744-1749, 1976.
- 4 ) ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN: CLASSIFICATION AND PROGNOSIS.  
J.M. Chessels, RM, Hardisty, N.T. Rapson.  
The Lancet, December 24-31, 1977 .
- 5 ) FEVER AND INFECTION IN LEUKEMIC PATIENTS.  
Gerald P. Bodey, Victorio Rodriguez, Hui Yen Chang, and Gino Narboni.  
Cancer 41:1610-1622, 1978.
- 6 ) THREE TO TEN YEARS AFTER CESSATION OF THERAPY IN CHILDREN WITH LEUKEMIA.  
J.V. Simone, MD, R.J.A. Aur, MD, H.O. Hustu, MD, MS Verzosa, MD and D. Pinkel, MD.  
Cancer 42:839-844, 1978.
- 7 ) CHILDHOOD ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. STUDY VIII.  
Rhomes J.A. Aur, MD, Joseph V. Simone, MD, Manuel S. Verzosa y col.  
Cancer 42:2123-2134,1978.
- 8 ) LEUKEMIA.  
Patricia N. Konrad, MD, John E. Ertl MD.  
Pediatric Oncology, 12-31, 1978.

- 9 ) THE NINTH ANNUAL DAVID KARNOFSKY LECTURE. TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.  
Donald Pinkel MD.  
Cancer 43:1128-1137, 1979.
- 10) MARROW TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN REMISSION.  
E. Donnal Thomas, Jean E Sanders, Nancy Fluornoy, F. Leonard Johnson and col.  
Blood 54:468-476, 1979.
- 11) A REAPPRAISAL OF THE RESULTS OF STOPPING THERAPY IN CHILDHOOD LEUKEMIA.  
George S.L., Aur R.J.A., Mauer A.M et al.  
N. Engl. J. Med. 300:269, 1979.
- 12) PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE LEUKEMIA.  
Richard D. Brunning, MD.  
Human Pathology. Vol. II, no 4, 307-309, 1980.
- 13) LEUCEMIA. ASPECTOS GENERALES Y SINTOMAS CLINICOS. TRATAMIENTO.  
Carl H. Smith, MD.  
Hematología Pediátrica. 581-687, 1980. Ed. Salvat.
- 14) LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.  
Dennis R. Miller , MD.  
Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 273-295, Vol2, 1980.
- 15) LEUCEMIA AGUDA NO LINFOCITICA.  
Nathan L. Kobrinsky, MD, Leslie L. Robisos, M.P.H., Mark E. Nesbit Jr.  
Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 349-365, Vol2, 1980.
- 16) MONOCYTIC LEUKEMIAS.  
Michael T. Shaw, MD.  
Human Pathology. Vol. II(3), 215-227, 1980.
- 17) CRANIAL IRRADIATION IN THE MANAGEMENT OF EXTREME LEUKEMIC LEUKOCYTOSIS COMPLICATING CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.  
Gerald S. Gilchrist MB, Karen S. Fountain, MD, James C. Deart MD et al.  
The Journal of Pediatrics. 98(2), 257-259, 1981.

- 18) PRELEUKEMIC STATES IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.  
Richard H. Sills, MD, and James A. Stockman III, MD.  
Cancer 48:110-112, 1981.
- 19) CHRONIC MIELOGENOUS LEUKEMIA. NEW CONCEPTS.  
H. Phillip Koefler, MD, and David W. Golde, MD.  
The New Engl. J. of Med. 304(20), 1201-1207, 1981.
- 20) THE CHILDHOOD LEUKEMIAS.  
Stephen E. Sallan, MD, Howard J. Weinstein, MD and David G. Nathan MD.  
The Journal of Pediatrics. 99(5), 676-688, 1981.
- 21) LEUCEMIA AGUDA. CONSIDERACIONES GENERALES. CLASIFICACION Y MANIFESTACIONES CLINICAS.  
A. Villegas, J. Garcia Talavera, A. Alvarez Carmona y D. Espinós Pérez.  
Medicine ( May), 545-560, 1982.
- 22) TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA.  
C. Bascónes Casas y D. García Urra.  
Medicine (May), 561-567, 1982.
- 23) PROGNOSIS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA OF CHILDHOOD AS DETERMINED BY CITOGENETIC STUDIES AT DIAGNOSIS.  
Helvise G. Morse, PhD, Lorrie F. Odom, MD, David Tubergen, MD, Taru Hays, MD et al.  
Medical and Pediatric Oncology. 11:310-318, 1983.
- 24) DECREASED NATURAL KILLER CELL ACTIVITY IN CHILDREN WITH UNTREATED ACUTE LEUKEMIA.  
Anthony G. Nasrallah and Thomas D. Miale.  
Cancer Research 43:5580-5585, 1983.
- 25) A GOOD PROGNOSIS GROUP IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.  
Robert J. Stockley. Patricia Y. Alquist and Martin G. M.  
British Journal of Haematology. 55:257-261, 1983.
- 26) LYMPHOMAS OR LEUKEMIA PRESENTING AS OVARIAN TUMORS. AN ANALYSIS OF 42 CASES.  
Barbara M. Osborne MD, and Stanley J. Robboy, MD.  
Cancer 52: 1933-1943, 1983.

- 27) VENOOCCLUSIVE DISEASE OF THE LIVER IN CHILDREN FOLLOWING CHEMOTHERAPY FOR ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA.  
Cyril A. D'cruz, Robert S. Wimmer MD, Theodore Harcke MD  
Dale S. Huff, and J. Lawrence Naiman MD.  
Cancer 52: 1803-1807, 1983.
- 28) ACUTE MEGACARIOBLASTIC LEUKEMIA IN EARLY CHILDHOOD.  
Wing C. Chan, Russel K Brynes, Tae H. Kim, Athanasios Verras  
Cindy Schick, Richard J. Green and Abdelsalam H. Ragab.  
Blood 62(1): 92-98, 1983.
- 29) EVALUATION OF CEREBRAL FLUID MONONUCLEAR CELLS OBTAINED FROM CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOCITIC LEUKEMIA. ADVANTAGES OF COMBINING CYTOMORPHOLOGY AND TERMINAL DEOXINUCLEOTIDYL TRANSFERASA.  
James T. Casper, MD, Stephen J Lauer MD, Phyllis A. Kirchner et al.  
Am. J. Clin. Pathol. 80: 666-670, 1983.
- 30) DIAGNOSTIC INFORMATION DERIVED FROM IMMUNOTYPING 1 000 PATIENTS WITH LEUKEMIA AND LYMPHOMA.  
David G. Jose, G.R. Pilkington, MM Wolf, J C Ding MD, Van Der Weyden, T. Eng Gan, P. Elliot and M. Whiteside.  
Pathology 15: 53-60, 1983.
- 31) BONE MARROW NECROSIS PRECEDING ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDHOOD.  
Daniel J. Niebrugge MD, and Denis R. Benjamin, BSC, MB, BCH.  
Cancer 52: 2162-2164, 1983.
- 32) EVOLUTION DU RISQUE INFECTIEUX CHEZ L'ENFANT ATTEINT DE LEUCEMIE.  
Patrick Lutz MD, Gilles Delage MD, Georges E Rivard MD, George Berdnikoff MD.  
Can. Med. Assoc. 129(1) 449-453, 1983.
- 33) CHRONIC LIVER DISEASE IN CHILDREN WITH LEUKEMIA IN LONG TERM REMISSION.  
Anna Locasciulli, MD, Giorgina Mieli Vergani MD, Cornelio Uderzo MD, Gaspare Jean MD et al.  
Cancer 52: 1080-1087, 1983.
- 34) NEONATAL CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH PROLONGED SURVIVAL.  
D J Moir, P.M. Emerson, M. Holmes Siedle, H. ellis.  
Archives of disease of childhood. 58:64-66, 1983.



- 35) ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH ACUTE NONLYMPHOCITIC LEUKEMIA.  
Robert Dinsmore, Dahlia Kirkpatrick, Neal Flomenberg ,  
Suhash Gulati, Neena Kapoor, Joel Brochsteinn , Brenda  
Shank et al.  
Blood (63): 649-656, 1984.
- 36) HEAVY CHAIN IMMUNOGLOBULIN GENE REARRANGEMENT IN ACUTE  
NON LYMPHOCITIC LEUKEMIA.  
Ugo Rovigatti, Joseph Mirro, Geoffrey Kitchingman, Gary  
Dahl, Judith Ochs, Sharom Murphy and Standford Stass.  
Blood 63(5):1023-1027, 1984.
- 37) ERRORES DE DIAGNOSTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA.  
O. Ehme J. Marburg (LAHN) y Wolfenbutel.  
Hexágono Roche, 10(3):10-16, 1984.
- 38) DENTAL AND MAXILLOFACIAL ABNORMALITIES IN LONG TERM SUR-  
VIVORS OF CHILDHOOD CANCER. EFFECTS OF TREATMENT WITH  
CHEMOTHERAPY AND RADIATION TO THE HEAD AND NECK.  
Norman Jaffe MD, Bela B Toth MS, Robert E. Hoar, DDS ,  
Hubert L. Ried MD. Margaret P. Sullivan, MD et al.  
Pediatrics 73(6): 438-443, 1984.
- 39) LEGIONELLOSIS IN CHILDREN WITH LEUKEMIA IN RELAPSE.  
Anthony L. Kovatch MD, David S. Jardine, MD, John L .  
Dowling MD, Robert B. Yee, PhD and A William Pasculle.  
Pediatrics 73(6): 811-815, 1984.
- 40) ASSOCIATION OF CHILDHOOD LEUKEMIA WITH MATERNAL AGE, BIRTH  
ORDER, AND PATERNAL OCUPATION.  
Gary Shaw, Robert Lavey, Richard Jackson and Donald Austin.  
American Journal of Epidemiology 119(5); 788-795, 1984.